

**University of Groningen**

## **Houdbaarheidsdata van preventieve geneesmiddelprogramma's**

Hak, Eelko

**IMPORTANT NOTE: You are advised to consult the publisher's version (publisher's PDF) if you wish to cite from it. Please check the document version below.**

*Document Version*

Final author's version (accepted by publisher, after peer review)

*Publication date:*

2017

[Link to publication in University of Groningen/UMCG research database](#)

*Citation for published version (APA):*

Hak, E. (2017). *Houdbaarheidsdata van preventieve geneesmiddelprogramma's*. Rijksuniversiteit Groningen.

**Copyright**

Other than for strictly personal use, it is not permitted to download or to forward/distribute the text or part of it without the consent of the author(s) and/or copyright holder(s), unless the work is under an open content license (like Creative Commons).

The publication may also be distributed here under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license. More information can be found on the University of Groningen website: <https://www.rug.nl/library/open-access/self-archiving-pure/taverne-amendment>.

**Take-down policy**

If you believe that this document breaches copyright please contact us providing details, and we will remove access to the work immediately and investigate your claim.

*Downloaded from the University of Groningen/UMCG research database (Pure): <http://www.rug.nl/research/portal>. For technical reasons the number of authors shown on this cover page is limited to 10 maximum.*

**Oratie prof. Dr. E. Hak**

**Klinische Farmacoepidemiologie**

**Houdbaarheidsdatum van preventieve geneesmiddelprogramma's**

14 februari 2017

Academiegebouw

Rijksuniversiteit Groningen

Mijnheer de Rector Magnificus, leden van het College van Bestuur,

Zeer gewaardeerde collega's,

Lieve familie en vrienden,

Zeer geachte aanwezigen,

Met groot genoegen aanvaard ik met het uitspreken van deze oratie formeel de functie van hoogleraar klinische farmacoepidemiologie bij de Rijksuniversiteit Groningen.

Het is 14 februari 2030 en in het Data Science and Systems Complexity Centrum van de Universiteit Groningen komt op een groot scherm een rood signaal in beeld met de tekst "houdbaarheidsdatum van statine preventieprogramma verlopen". Onmiddellijk wordt een geautomatiseerd stappenplan in werking gezet naar deze cholesterolverlager. Een algoritme doorzoekt de wetenschappelijke literatuursystemen op de indicaties voor statinetherapie en de relevante gezondheidsuitkomsten. Via een netwerk-verbinding wordt bij het RIVM up-to-date informatie opgevraagd over de voorspelde trend van deze gezondheidsuitkomsten tot het jaar 2050. Vervolgens start een datanetwerk algoritme een analyse van alle bestaande patiëntgebonden onderzoeken met statines. Deze zogenaamde meta-analyse die patiëntgegevens van alle onderzoeken integreert, betreft zowel een analyse naar de positieve effecten, de gezondheidswinst, als de negatieve effecten, de bijwerkingen. In de meta-analyse wordt de kwaliteit van de studies bepaald en gewogen aan de hand van geautomatiseerde tekstanalyses en worden aanbevelingen voor verder onderzoek gedaan. Vervolgens ratelt de computer verder en legt contact met de Lifelines Big database waarin in 2030 systematisch meer dan 15 jaar klinische gegevens zijn verzameld van meer dan 160.000 personen, en waarbij biomateriaal zorgvuldig is opgeslagen. De computer selecteert de relevante subpopulaties binnen Lifelines waarvoor statines worden voorgeschreven, de verschillende typen statinetherapieën en doseringsschema's, de mate waarin de patiënten zich houden aan de voorschriften, en de relevante uitkomsten.

De robots van het Lifelines biolab worden aan het werk gezet om uit de opgeslagen patiëntmaterialen aanvullende informatie over risicoprofielen, zowel genetisch als epigenetisch te verkrijgen. Vervolgens worden de meest valide statistische technieken toegepast om de associatiemaat, de samenhang tussen statine en de ziekte, zo betrouwbaar en precies mogelijk te schatten.

Een synthese van alle data vindt plaats waarbij de kosten-effectiviteit van de huidige preventieve statinetherapie wordt bepaald. Een team van deskundigen van het nationale geneesmiddelpreventiecentrum bestudeert het rapport met gegevens, en geeft het advies om de houdbaarheidsdatum van het preventieve programma met statinetherapie te verlengen dan wel het programma aan te passen of te stoppen.

In het jaar 2030 zal meer dan een derde van de Nederlandse bevolking ouder zijn dan 65 jaar en zal meer dan een derde één of meer chronische ziekten hebben. Primaire preventieprogramma's, dat wil zeggen programma's om ziekte te voorkomen, en secundaire preventieprogramma's, die zich richten op het voorkomen van complicaties van ziekte, zullen essentieel zijn om de gezondheidszorg op peil te houden, en homo valens, de mens krachtig. Het RIVM heeft preventie prachtig verwoord in de slogan 'De zorg voor morgen begint vandaag'! Meer dan een miljoen ouderen in Nederland slikken dagelijks meer dan vijf tabletten en een-vijfde van de 75-plussers slikt zelfs meer dan negen verschillende geneesmiddelen per dag. Een groot deel hiervan zijn preventieve geneesmiddelen.

Daarnaast laten 2 miljoen Nederlanders zich jaarlijks vaccineren tegen de griep. Via het Rijksvaccinatieprogramma, een van de succesvolste preventieve vaccinatieprogramma's ter wereld, beginnen jaarlijks 180.000 baby's aan een preventief programma met 7 verschillende vaccins tegen 12 vaak dodelijke infectieziekten. En er komen, steeds sneller, meer, en betere preventieve geneesmiddelen waaronder ook vaccins op de markt. Innovatie in de preventieve farmaceutische zorg is daarom cruciaal om de bevolking het meest optimale preventieprogramma te kunnen aanbieden. Na registratie van het geneesmiddel, de zogenaamde *post-registratie* fase, betekent innovatie enerzijds het niet invoeren, aanpassen of tijdig stoppen van suboptimale preventieve geneesmiddelprogramma's en anderzijds het tijdig invoeren van nieuwe meer optimale preventieve geneesmiddelprogramma's. Maar hoe dit te bepalen en aan de hand van welke criteria?

Toen ik 20 jaar geleden startte bij het toenmalige Academisch Ziekenhuis Utrecht was mijn eerste opdracht de resultaten van een screeningsonderzoek naar vaatverwijdingen van de buikslagader, zogenaamde aneurysmata, waarvoor een nieuwe therapie was ontwikkeld, te analyseren. "Wie zoekt, vindt altijd wat" zoals mijn Nijmeegse collega epidemioloog professor Verbeek het gevaar van screening formuleerde tijdens een congres over grenzen aan de zorg. Aan de hand van criteria ontwikkeld door Dr. Wilson en Junger, analyseerden we het nut van het invoeren van deze screening bij alle 50-plussers.

We concludeerden dat een dergelijk screeningsprogramma niet zinvol is. Deze screeningscriteria zouden weleens een leidraad kunnen zijn voor preventieprogramma's met geneesmiddelen.

In 1998 modificeerde ik daarom de Wilson en Junger screeningcriteria en paste ze toe op pneumokokkenvaccinatie voor ouderen. Het 23-valente polysacharide pneumokokkenvaccin zou bescherming geven tegen 23 subtypen van de pneumokokkenbacterie die longontsteking, bloedvergiftiging en hersenvliesontsteking kan veroorzaken. Wereldwijd was dit vaccin grootschalig

ingevoerd bij ouderen. Onze conclusie op basis van de resultaten van de criteria was dat het **niet** zinvol zou zijn om dit vaccin grootschalig te gaan invoeren bij ouderen in Nederland. Griepvaccinatie, daarentegen, werd na toepassing van dezelfde criteria wel zinvol geacht door de Gezondheidsraad en ook gezonde 60 tot 65-plussers werden toegevoegd aan het vaccinatieprogramma. En met succes, want het RIVM heeft recent onderzocht dat deze maatregel heeft geleid tot het voorkomen van vele honderden doden. Nu vraagt u zich natuurlijk af waar deze criteria eigenlijk over gaan.

Het eerste criterium gaat over de omvang van het gezondheidsprobleem waartegen het geneesmiddel, in dit geval het vaccin, zou beschermen. Dit raakt aan de klassieke epidemiologie. De wetenschap die het optreden van gezondheidsuitkomsten relateert aan risicofactoren zoals leeftijd, geslacht en andere aanwezige ziekten. Criteria 2 en 3 gaan over de bedoelde en onbedoelde vaccineffecten en criterium 4 over de aanvaardbaarheid van het vaccin door de burger of patiënt. Deze 3 criteria zijn typisch het domein van de klinische farmaco-epidemiologie, het deelgebied binnen de epidemiologie dat het gebruik en klinische effecten van interventies met geneesmiddelen bestudeert. Bij het laatste criterium gaat het met name over de kosten-effectiviteit, en dit betreft de farmaco-economie.

Met betrekking tot het eerste criterium zijn de meeste preventieve geneesmiddelen ontwikkeld om te beschermen tegen ernstige gezondheidsproblemen bij op zijn minst een deel van de populatie, en toetsing van dit criterium zal bijna altijd positief worden beoordeeld bij de innovatie van een preventief geneesmiddelprogramma. Denk daarbij aan ernstige overdraagbare ziekten als griep, polio, kinkhoest, longontsteking, of aan de chronische, niet overdraagbare, ziekten als hart- of herseninfarct, diabetes, COPD, kanker en nierziekten. Echter, innovatie stagneert vaak bij de beoordeling van criterium 2 tot en met 4 die tot mijn vakgebied, de klinische farmaco-epidemiologie, kunnen worden gerekend.

Om verder uit te leggen waar de crux zit, zal ik het vakgebied daarom verder illustreren aan de hand van enkele concepten.

In 2012 verdedigde mijn Utrechtse collega professor Moons in zijn oratie het concept dichotomie van *descriptieve* en *analytische* onderzoeken binnen de epidemiologie. Tot de *descriptieve* onderzoeken worden de diagnostiek, dat wil zeggen welke diagnose is gegeven de informatie die we hebben meest waarschijnlijk, en de prognostiek. Dat wil zeggen welke kans heeft de patiënt op ziekte, complicaties van ziekte of sterfte op grond van zijn of haar biomedisch profiel na het vaststellen van een diagnose; “dokter hoe lang heb ik nog te leven met mijn longkanker?”. Beiden typen onderzoek zijn typisch het domein van de geneeskunde, en belangrijk, de uitkomst van beide onderzoeksgebieden is leidend voor de farmacotherapie. De resultaten onderbouwen namelijk de zogenaamde indicatie, ofwel moet een geneesmiddel worden ingezet en zo ja, welk geneesmiddel en dosering moet worden ingezet om de kans op ziekte of complicaties te verminderen met aanvaardbare bijwerkingen.

In tegenstelling tot descriptieve onderzoeken, gaat het in analytische onderzoeken om 1 specifieke factor die de gezondheidsuitkomst bepaalt, bijvoorbeeld een geneesmiddel interventie. In interventieonderzoek is men primair geïnteresseerd in het effect, bedoeld en onbedoeld, van deze ene specifieke interventie. Zo heeft mijn collega Frijlink een inhaleerbaar griepvaccin ontwikkeld en momenteel coördineer ik samen met hem een first-in-man klinische trial naar het effect van dit

veelbelovende nieuwe type vaccin. We zoeken hiervoor nog 48 vrijwilligers, by the way! Effecten van interventies behoren bij uitstek tot het terrein van de farmaco-epidemioloog.

Bij interventie-onderzoeken staat het begrip *causaliteit* centraal. Dat wil zeggen, is die ene specifieke interventie wel oorzakelijk geassocieerd met de gezondheidsuitkomst. Ik zeg met opzet geassocieerd, omdat vanuit filosofisch perspectief causale inferentie, dat wil zeggen het redeneren naar oorzakelijke verbanden, voornamelijk gebeurt aan de hand van een diagnose per exclusionem. Indien een geobserveerde relatie tussen een interventie, bijvoorbeeld het geneesmiddel en gezondheidsuitkomst NIET kan worden verklaard door systematische vertekening of door toeval, moet het wel causaal zijn. Met andere woorden, indien men een effect van een geneesmiddel geheel en alleen aan het geneesmiddel wil toewijzen, moet men systematische fouten en toevals-fouten kunnen uitsluiten.

Welke systematische fouten hebben we het dan over in de epidemiologie en wat kunnen we hiertegen doen?

We kunnen hierbij drie hoofdtypen van fouten, informatiebias, selectiebias en confounding onderscheiden. Ik zal als eerste kort stilstaan bij informatiebias en de ontwikkelingen die nodig zijn om deze fout te beperken binnen de toekomstige farmaco-epidemiologie. Informatiebias ontstaat wanneer we ergens in het proces van data-verzamelen systematisch andere informatie verzamelen bij degenen die het geneesmiddel krijgen dan bij degenen die het niet krijgen, of bij degenen die de ziekte-uitkomst ontwikkelen en degenen die de ziekte niet krijgen. Informatiebias kan worden voorkomen door blinding, dat wil zeggen zowel de arts als de patiënt weten niet wie het onderzoeksgeneesmiddel heeft gekregen. Momenteel leid ik in het Europese UNISEC project twee grootschalige *pre-registratie* fase 2 gerandomiseerde (daar kom ik nog op terug) en geblindeerde trials. Hierbij worden de bedoelde effecten, het oproepen van een brede beschermende immunologische respons tegen influenza, de griep, en bijwerkingen van veelbelovende nieuwe breedspectrum influenzavaccins getest. De ziekenhuisapotheker bereidt het influenzavaccin of een placebo, dat wil zeggen een nepvaccin, en plakt een etiket over de inhoud van het vaccin zodat noch de arts noch de patiënt kunnen zien wat de patiënt krijgt. Op deze manier kunnen we informatiebias uitsluiten, een van de voorwaarden om betrouwbaar, of *valide* in vakjargon, vast te kunnen stellen of effecten causaal zijn toe te wijzen aan het nieuwe vaccin. In *post-registratie* onderzoek betreft een nieuwe gunstige ontwikkeling om valide waarnemingen te kunnen doen, het prospectief opbouwen van Big databases van grote biobank-cohorten. Data worden verzameld van duizenden mensen voordat ziekte en sterfte zijn opgetreden. Informatiebias kan alleen worden uitgesloten indien de informatie die wordt verzameld voor alle cohortleden van de Big Database even accuraat en conform de meest valide diagnostische standaarden objectief wordt vastgesteld, een voorwaarde die thans geldt voor de cohortleden van Lifelines. Vorig jaar is ook de FDA, de Amerikaanse geneesmiddelregistratie autoriteit, naar analogie van onder andere Lifelines, gestart met het samenstellen van een biobank cohort van maar liefst 1 miljoen mensen. De huidige trend in Europa om voornamelijk grotere netwerken te financieren van verschillende routinezorg databases zonder biobanken en die te verwerken tot 1 Big Database, zullen alleen informatiebias afdoende kunnen uitsluiten indien in alle databases op dezelfde manier en met dezelfde accuratesse voldoende biomedische informatie is verzameld.

Over selectiebias, de tweede vorm van een systematische fout zal ik kort zijn: deze vorm van bias komt met name voor wanneer er selectie optreedt aan het begin van het onderzoek of gedurende het onderzoek.

Screening op ziekte aan het begin en een geringe uitval door een relatief honkvaste gemeenschap in het Noorden van Nederland zoals momenteel in het Lifelines onderzoek of in onze prescriptiedatabase IADB.nl aan de orde is, voorkomen een groot deel van deze vorm van vertekening.

Ik zal echter wat langer stil staan bij de laatste systematische fout: verwarring ook wel confounding genoemd. Met behulp van een NWO-VENI subsidie kreeg ik de mogelijkheid om de vertekening door confounding in geneesmiddeleffect studies verder te bestuderen en mijn onderzoeksgroep heeft wetenschappelijke bijdragen geleverd aan dit specifieke onderzoeksobject.

Zoals ik reeds eerder aangaf, vormt het risicoprofiel van de patiënt de indicatie voor een bepaald geneesmiddel. Met andere woorden de patiënt die een geneesmiddel krijgt voorgeschreven, heeft door de kunst van de geneeskunde over het algemeen een hogere kans op het ontwikkelen van de ziekte waartegen het geneesmiddel zou moeten beschermen dan de patiënt die het geneesmiddel niet krijgt. Indien deze verschillende patiëntgroepen met elkaar worden vergeleken, kan het effect van het geneesmiddel niet direct causaal worden toegeschreven aan het betreffende geneesmiddel. Mijn Utrechtse collega's professoren Grobbee en Hoes beschreven in 1999 dit fenomeen, ook wel indicatiebias of in het Engels confounding by indication.

Reeds in 1948 voerde Sir Austin Bradford Hill de eerste gerandomiseerde, gecontroleerde, trial uit. Hij bedacht de methode om de bedoelde effecten van streptomycine bij tuberculose-patiënten uit te testen en verdeelde de patiënten door middel van loting in een groep die streptomycine kreeg en een groep die een nepgeneesmiddel kreeg. Aldus verkreeg hij twee vergelijkingsgroepen die eenzelfde risicoprofiel hadden met betrekking tot een slechte uitkomst van tuberculose, met andere woorden de indicaties voor het geneesmiddel waren gemiddeld gelijk voor de twee groepen. Het onderzoek voldeed hiermee aan het zogenaamde uitwisselbaarheids criterium, dat wil zeggen dat het optreden van uitkomsten bij de patiënten die het geneesmiddel niet krijgen, vergelijkbaar zou moeten zijn met het optreden van dezelfde uitkomsten waren ze wel behandeld, maar het geneesmiddel niet effectief. In 1962 accepteerde de FDA in Amerika deze randomisatiemethode en werd dit de standaard voor pre-registratie onderzoek. Echter aan gerandomiseerde trials zitten grote nadelen: de patiëntenpopulatie is meestal gezond en man, of een patiënt waarbij elk ander risico is uitgesloten, hij mag niet roken, geen alcohol drinken, geen geslachtsgemeenschap hebben, geen andere aandoeningen hebben en geen andere geneesmiddelen gebruiken.

De patiënt onder u zal zich hier hoogstwaarschijnlijk niet in herkennen, een zogenaamd museumstuk, maar niet de patiënt die de arts gemiddeld in de praktijk tegen komt. Ook zijn trials vaak kortdurend, elk extra jaar kost veel geld. De gemiddelde fase 3 trial, vlak voordat het middel geregistreerd wordt, kost momenteel rond de 30 miljoen euro.

In de *post-registratie* fase, net de fase waarin innovatie van preventieve geneesmiddelprogramma's kan starten, heeft de farmaco-epidemioloog vaak slechts de mogelijkheid observationele, niet-gerandomiseerde, onderzoeken te entameren om de eerder genoemde criteria 2 en 3 rond geneesmiddel effecten en bijwerkingen te kunnen evalueren. Mijn Leidse collega professor

Vandenbroucke heeft hierover het pleidooi gehouden dat bedoelde effecten in echte patiënten, niet de museumstukken van de *pre-registratie* fase, slechts onderzocht kunnen worden door randomisatie. Momenteel worden *post-registratie* gerandomiseerde trials weliswaar toegepast in praktijknetwerken, maar voor dit type onderzoek ontbreekt helaas vaak de financiering.

De farmacoepidemioloog is daarmee voornamelijk aangewezen op niet-gerandomiseerde, observationele, geneesmiddelonderzoeken waarbij confounding causale interpretatie in de weg kan staan. In het eerdergenoemde NWO-project hebben we verschillende statistische technieken onderzocht waaronder stratificatie, multivariate regressie-analyse, maar ook propensity scores om voor *gemeten* confounders te corrigeren. De belangrijkste conclusie van ons NWO-onderzoek was dat welke geavanceerde techniek je ook toepast met gemeten risicofactoren, de gecorrigeerde geschatte effecten min of meer vergelijkbaar zijn. Echter, *ongemeten* effecten staan nog steeds een causale interpretatie van het echte geneesmiddel effect in de weg. Kortom, ongemeten confounding zoals vandaag de dag in de meeste farmacoepidemiologische onderzoeken aanwezig is, verhindert momenteel een goede beoordeling van criterium 2 en 3. De werkelijke bedoelde en onbedoelde effecten van geneesmiddelen, ofwel de waarheid, wordt over- of onderschat, en daarmee wordt innovatie in preventieve geneesmiddelenzorg geremd.

Ontwikkeling is dus met name nodig op het gebied van de *ongemeten* confounding. Toen in 2007 een kritisch artikel over de overschatte effecten van griepvaccinatie bij ouderen verscheen, heb ik mee mogen werken aan een innovatieve methode, de zogenaamde test-negative case-control design. In deze methode worden tijdens de griep epidemie alle patiënten met eenzelfde ernstig griepachtig ziektebeeld onderzocht en wordt een neus-keelwatje afgenomen om te bepalen of het influenzavirus de oorzaak is van de ziekte.

Aldus zijn er patiënten die positief en negatief worden getest, en bij deze patiënten wordt in het medisch dossier opgespoord of ze gevaccineerd zijn tegen het influenzavirus of niet. Indien effectief, zou de vaccinatiegraad gemiddeld lager moeten zijn bij de positief dan de negatief geteste patiënten. Een heel krachtige methode waarbij de etiologische agens wordt gebruikt om ongemeten confounding tegen te gaan, want het risicoprofiel van positief en negatief geteste patiënten blijkt door de methode vergelijkbaar. In samenwerking met collega Van den Heuvel publiceerde promovendus Darvishian in de *Lancet Infectious Diseases* en vorige week in de *Lancet Respiratory Medicine* een wereldwijde geaggregeerde en individuele patiënten meta-analyse van alle test-negative design case-control studies, en concludeerde dat de laatste jaren de gemiddelde vaccineffectiviteit ongeveer 44% is geweest, een aanleiding dus om nieuwe breedspectrum vaccins en andere toedieningswegen zoals eerder genoemd te gaan ontwikkelen en testen. Met recht “from bench to bed, and back”.

Een andere veelbelovende methode om *ongemeten* confounding tegen te gaan die door onze groep is toegepast en verder ontwikkeld, en die geschikt is voor geneesmiddelen, is de zogenaamde prescription symmetry analyse. Deze methode gaat uit van het concept dat wanneer er geen causale relatie is tussen een geneesmiddel en het ontstaan van ziekte waarvoor een geneesmiddel nodig is, bijvoorbeeld het nemen van een ACE-remmer als bloeddrukverlager en het nemen van antibioticum nitrofurantoïne voor de behandeling van urineweginfecties, de volgorde van gebruik door de patiënt in onze prescriptie-database random moet zijn. Echter, indien ACE-remmers zouden leiden tot urineweginfecties, zou er vaker eerst een ACE-remmer moeten worden voorgeschreven in de tijd, en

daarna een nitrofurantoïnekuur. In ons onderzoek bleek dit het geval te zijn, namelijk 80% vaker dan de omgekeerde volgorde en deze uitkomst bleek vergelijkbaar met een gouden standaard post-hoc analyse van de PREVEND trial met zelfde type patiënten waarin confounding werd tegengegaan door randomisatie. Deze methode zijn we in samenwerking met collega's van het eerdergenoemde DSSC centrum nu verder aan het ontwikkelen middels kunstmatige intelligentie technieken om te gaan gebruiken voor exploratie van onze gehele geneesmiddel-prescriptiedatabase.

Een andere relatief ongebruikte veelbelovende techniek waar we de komende jaren op in willen zetten betreft de zogenaamde instrumentele variabele methode. Deze komt uit de econometrie en gaat uit van het concept dat er ergens buiten de causale keten tussen het geneesmiddel en de ziekte een instrumentele variabele is die wel invloed heeft op het geneesmiddelgebruik, maar niet direct op de uitkomst.

Het beroemde voorbeeld is Mendelian randomisatie waarbij patiënten op basis van hun genetisch profiel wel of niet aselekt worden blootgesteld aan een interventie. Lifelines biedt de ultieme mogelijkheid om genetische polymorfismen vast te stellen die een effect hebben op bijwerkingen van veel geneesmiddelen, zoals statines. Daarmee hebben we mogelijk een goede methode in handen om causale geneesmiddeleffecten goed te meten. Tezamen met collega Wilffert, Sijmons en Snieder participeren we daarom in het UMCG Genetics Lifelines Initiative.

Een laatste ontwikkeling betreft gewoon *meer meten*. De Lifelines Biobank zal ons in staat stellen betere risicoprofielen te ontwikkelen en samen met collega's van het Biomarker Development Center en de Epidemiologie afdeling zullen we inzetten op mediation analyse, een geavanceerde methodiek om causale mechanismen te kunnen modeleren. Allemaal nieuwe ontwikkelingen waaraan wij willen bijdragen om systematische fouten betrouwbaar te kunnen uitsluiten en dus om causale effecten beter te kunnen toekennen aan preventieve geneesmiddelen. Zo zullen we in staat zijn de criteria 2 en 3 over effecten en bijwerkingen van geneesmiddelen beter te evalueren om zodoende preventieve medicatiezorg sneller te kunnen innoveren.

En dan is er nog criterium 4, de aanvaardbaarheid van het preventieve geneesmiddel. Dit kan wel degelijk een struikelblok vormen voor innovatie. Tijdens de introductie van HPV-vaccinatie dat beschermt tegen baarmoederhalskanker, zagen we dat slechts 60% van de jonge meiden dit vaccin wilde nemen. Wij observeerden ook dat herpes zoster vaccinatie gelijktijdig toegediend met de jaarlijkse griepvaccinatie slechts door 30% van de ouderen geaccepteerd werd. Nederland heeft jarenlang voorop gelopen in de wereld met de hoogste acceptatiegraad van griepvaccinatie, gestart als programmatisch preventieprogramma in 1996 ontwikkeld in samenwerking met nu de bekende TV dokter Ted van Essen. Meer dan 80% van de geïndiceerde populatie nam de griep prik maar na de Mexicaanse griep pandemie in 2009 werd duidelijk een afname van de bereidheid zichtbaar om dit vaccin elk jaar te nemen. Afgelopen seizoen ging slechts 65% in op de uitnodiging om zich te laten vaccineren. Net als in de politiek, zijn bij preventie korte termijneffecten vaak aantrekkelijker dan lange termijneffecten. Voor geneesmiddelen die langere tijd moeten worden gebruikt, heeft onze onderzoeksgroep daarom een algoritme ontwikkeld waarmee eenvoudig voor ieder geneesmiddel de adherence, slikt men het preventieve geneesmiddel nog zoals voorgeschreven, kan berekenen.

Uit gezamenlijk onderzoek onder leiding van collega Denig is gebleken dat een derde van de diabetespatiënten stopt met het slikken van statines na 3 jaar, een periode waarbij de patiënt minimaal baat heeft van het geneesmiddel. Om optimaal effectieve



geneesmiddelpreventieprogramma's te ontwikkelen dienen daarom sociaalpsychologische gedragsmodellen toegepast te worden om te onderzoeken welke determinanten van geneesmiddelengebruik doelgericht moeten worden aangepakt in de voorlichtingsprogramma's. Zo bleek uit ons voorlichtingskundige implementatieonderzoek dat het *vertrouwen in de overheid* aangaande invoering van vaccins een grote rol speelt bij de acceptatie door het publiek. Integriteit en onafhankelijkheid van onderzoek en beleidsadviezen gaan daarmee de komende jaren een belangrijke rol spelen.

En dan nog een paar woorden aangaande de belofte en ontwikkeling van de zogenaamde "Precision Medicine". Twee jaar geleden startte toenmalig president Obama het Precision Medicine initiatief, alhoewel het concept al meer dan 10 jaar oud is. Het betreft een model waarbij diagnostiek en prognostiek wordt ingezet om therapie op maat te kunnen aanbieden. Epidemiologische stratificatie van risicogroepen en het vaststellen van effect modificatie is hierbij het doel. Er zijn met name gespannen verwachtingen van de genetica en metabolomics, de leer van de producten van de stofwisseling. Momenteel leiden collega Wilffert en ik samen een gerandomiseerde trial naar de zinvolheid van het meten van genetische polymorfismen die van invloed zijn op het metabolisme van antidepressiva bij oudere mensen met klinisch significante depressie. De hypothese is dat de wetenschap over of de patiënt een slecht, gemiddeld of te goede metaboliseerder is, leidt tot snellere en veiligere instelling van de medicatie. Met recht, therapie op maat dus. Ook zal inzicht in de relatie tussen effecten van geneesmiddelen op biomarkers enerzijds en klinische uitkomsten anderzijds een opmars maken. De huidige correlaten van bescherming bij griepvaccinatie, antistoftiters tegen de griep, zijn onvoldoende valide gebleken in het voorspellen van klinische uitkomsten, bijvoorbeeld longontsteking door de griep. De nieuwe universele griepvaccins waar wij aan werken induceren ook bijna geen antistoffen, maar cellulaire immuniteit. Samen met de European Medicines Agency, die over registratie gaat van geneesmiddelen en vaccins, zijn we met het UNISEC project leidend in Europa om aan het onderzoek naar betere correlaten een bijdrage te leveren. Hiermee zullen in de toekomst nieuwe vaccins meer kans krijgen en zal de preventieve zorg bij griep worden geoptimaliseerd. In onze groep zal een onderzoeker beginnen om de methoden van de Precision Medicine verder te ontwikkelen, en de kennis zal ook ongetwijfeld gaan bijdragen aan een meer optimale en dus innovatieve preventieve geneesmiddelzorg.

Dames en heren, ik heb u uitgelegd dat innovatie van preventieve geneesmiddelzorg hoge prioriteit heeft om homo valens, krachtig en gezond mens, te blijven. Ook heb ik u uitgelegd dat hiertoe criteria moeten worden vastgelegd om de meest optimale preventieve zorg te kunnen brengen. Daarna heb ik u de problemen geschetst die te maken hebben met de toetsing van de criteria rond bedoelde en onbedoelde effecten als ook de acceptatie van de maatschappij van preventieve geneesmiddelen. Bij het beoordelen van de waarde van informatie omtrent deze criteria speelt de farmacoepidemioloog een cruciale rol. Om causaliteit nog accurater te kunnen toewijzen aan de geneesmiddelen, dienen nieuwe methoden te worden ontwikkeld met betrouwbare Big databases zoals de Lifelines Biobank en IADB.nl. Mijn onderzoeksgroep zal zich hier in de toekomst op richten.

Voorts, en niet onbelangrijk, nog een paar woorden gewijd aan onderwijs. Innovatief en betrouwbaar onderzoek vraagt om excellent opgeleide farmaceutische onderzoekers. De farmacie maakt een transitie door van meer etiologisch gericht werk naar meer interventiegericht werk. De apotheker dient nog meer een zorgverlener te worden. Kennis en vaardigheden van de klinische farmaco-epidemiologie is daarmee een van de drie speerpunten geworden waaraan de opleiding moet

voldoen. Momenteel wordt het Groningse curriculum van de farmacieopleiding met succes aangepast aan deze nieuwe eisen, er wordt klinisch onderwijs geïntegreerd met farmaceutisch onderwijs, diagnostiek en prognostiek wordt als casuïstiek ingebracht, en theoretisch en praktijkgericht onderwijs in de epidemiologie wordt steeds verder geoptimaliseerd. Een belangrijke ontwikkeling ten aanzien van het verder academiseren van de farmacie betreft het inrichten van een zogenaamd PharmD-PhD traject. Hierbij wordt conform het MD-PhD traject binnen de geneeskunde opleiding, onderwijs en onderzoek gecombineerd tot een promotietraject. Voorlopers van dit zogenaamde PharmD-PhD traject uit mijn onderzoeksgroep zoals Bianca Mulder en Dianna de Vries hebben laten zien dat dit traject kan leiden tot zeer succesvolle afgestudeerde apotheker-onderzoekers. Een andere ontwikkeling is de invoering van een internationale track binnen de Bachelor farmacie. Deze track die ook open zal staan voor internationale studenten, zal een basis gaan vormen voor de onderzoeksmaster Medical Pharmaceutical Sciences waarmee al jaren zeer getalenteerde farmaceutische onderzoekers op de markt komen. Binnen deze master is een, voor Nederland en wereldwijd, unieke track *Pharmacoepidemiology* opgenomen die voldoet aan de eisen van de Vereniging voor Epidemiologie, waarbij de eerste diploma's junior epidemioloog reeds zijn uitgereikt. De ontwikkelingen in Big Data en causaal onderzoek zullen een belangrijk speerpunt zijn van deze track.

Tenslotte, de klinische farmacoepidemiologie is een multidisciplinair vakgebied. Fundamentele kennis van geneesmiddelen, bio markers, kinetiek en toediening tezamen met klinische, statistische en gedragswetenschappelijke kennis dienen ingebracht te worden om tot een valide bevinding te komen, de waarheid te benaderen.

Ik prijs me *gelukkig* en ben ook *dankbaar* dat zovelen onder u uit vele wetenschapsgebieden met mij hebben willen samenwerken en reeds vele ideeën hebben voor samenwerking in de toekomst.

Dames en heren,

Het visiebeeld zoals ik u schetste eindigde met een advies om preventieve statinetherapie te handhaven, te stoppen of aan te passen. Innovatie van preventieve geneesmiddelenzorg dient gegarandeerd te worden door een houdbaarheidsstempel op alle preventieve geneesmiddelprogramma's. Periodieke monitoring door een nationaal preventief geneesmiddel centrum, mogelijk in de toekomst automatisch met behulp van kunstmatige intelligentie, zal dan leiden tot de beste preventieve zorg voor Nederlandse burgers.

Ik heb gezegd.